

TRANSDERMAL PATCH MATERIAL AND TRANSDERMAL PATCH PREPARATION**Publication number:** JP9124462**Publication date:** 1997-05-13**Inventor:** AKEMI HITOSHI; TOO KAZUHIRO**Applicant:** NITTO DENKO CORP**Classification:****- international:** **A61K9/70; A61F13/02; A61K9/70; A61F13/02;** (IPC1-7): A61K9/70; A61F13/02; A61K9/70**- european:****Application number:** JP19950285098 19951101**Priority number(s):** JP19950285098 19951101**Report a data error here****Abstract of JP9124462**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a transdermal patch material having excellent moisture permeability and suppressed skin irritation (rash) and capable of exhibiting excellent percutaneous absorption by forming a specific spaced part in an adhesive layer. **SOLUTION:** This transdermal patch material is obtained by forming an adhesive layer directly or indirectly on one side of a supporting body. In the adhesive layer, a space continuous in a plane direction is formed in such a state as to reach to the edge of the transdermal patch material and to have the thickness of 30-20 μ m in a part where the space is formed. The space is preferably formed by a space-forming material of one kind selected from a woven cloth, a nonwoven cloth and a knit cloth made of monofilaments or fiber bundles. Further, it is preferable that, in the transdermal patch material, a substantial moisture permeability from the back side is $\leq 160\text{g/m}^2 \cdot 24\text{hr}$, and an apparent moisture permeability is 150-400 $\text{g/m}^2 \cdot 24\text{hr}$. The transdermal patch material is used as a transdermal patch preparation by containing a percutaneous absorption drug (e.g. a coronary vascular agonist a hormone or an analgesic) in the adhesive layer.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-124462

(43) 公開日 平成9年(1997)5月13日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 0 3		A 6 1 K 9/70	3 0 3
	3 0 6			3 0 6
A 6 1 F 13/02	3 1 0		A 6 1 F 13/02	3 1 0 J

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平7-285098

(22) 出願日 平成7年(1995)11月1日

(71) 出願人 000003964

日東電工株式会社

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号

(72) 発明者 明見 仁

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東
電工株式会社内

(72) 発明者 東尾 和広

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東
電工株式会社内

(54) 【発明の名称】 貼付剤および貼付製剤

(57) 【要約】

【課題】 皮膚面へ長時間貼付しても皮膚カブレが発生しないように透湿度を改善すると共に、経皮吸収性が低下しないようなバランスがとれた貼付剤および貼付製剤を提供する。

【解決手段】 支持体の片面に粘着剤層を形成すると共に、粘着剤層中にはその平面芳香に連続する空隙部が貼付剤の端縁にまで達している。この空隙形成部の厚みは30～200 μ mとする。また、J I S L 1 0 9 9 の透湿度試験方法に準じた実質的透湿度および見掛けの透湿度を特定範囲とすることによって、経皮吸収性が良好となり皮膚カブレも防止できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 支持体の片面に間接的もしくは直接的に粘着剤層を形成してなる貼付剤であって、粘着剤層には平面方向に連続する空隙が貼付剤の端縁にまで達するように形成されていると共に、該空隙形成部の厚みが30～200 μ mであることを特徴とする貼付剤。

【請求項2】 空隙が空隙形成部材によって形成されている請求項1記載の貼付剤。

【請求項3】 空隙形成部材が単繊維または繊維束から形成された織布または不織布、編布から選ばれた一種である請求項2記載の貼付剤。

【請求項4】 空隙が粘着剤層と支持体の界面もしくはその近傍に形成されている請求項1記載の貼付剤。

【請求項5】 貼付剤背面から実質的に透過する透湿度(JISL1099の繊維製品の透湿度試験方法A-1法に準ずる)が、160g/m²・24hr以下である請求項1記載の貼付剤。

【請求項6】 貼付剤中への吸着水分量も含んだ見掛けの透湿度(JISL1099の繊維製品の透湿度試験方法A-2法に準ずる)が、150～400g/m²・24hrである請求項1記載の貼付剤。

【請求項7】 請求項1記載の貼付剤における粘着剤層中に、経皮吸収用薬物を含有してなることを特徴とする貼付剤。

【請求項8】 経皮吸収用薬物が冠血管作用薬、ホルモン薬、鎮痛薬、気管支拡張薬、降圧薬から選ばれる一種である請求項7記載の貼付剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】本発明は貼付剤および貼付剤に関し、詳しくは皮膚損傷部を被覆保護するための医療用の貼付剤や、経皮吸収性薬物を連続的に経皮投与するための貼付剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】皮膚面にガーゼなどを固定するための絆創膏および巻絆、損傷皮膚を保護するためのドレッシングなどに代表される医療用の貼付剤や、経皮吸収用の薬物を皮膚面を通して経皮投与するための貼付剤は、従来から各種提案、開発されている。これらの形状としては、不織布や各種プラスチックフィルムを支持体に用い、この片面に粘着剤層を形成したものが一般的である。

【0003】このような医療用貼付剤や貼付剤のように粘着力を利用して皮膚面に貼付する製品は、その開発過程において皮膚カブレの問題の解消を常に意識しなければならない。この皮膚カブレの原因としては、通常、以下の三つの要因が考えられている。

【0004】①アレルギー等による化学的刺激。

②皮膚に対する強接着力によって生じる剥離時の物理的刺激。

③貼付剤や貼付剤自体の透湿性不足によるムレ(マセレーション)。

【0005】上記①については、化学的刺激要因となる物質を極力除くことによって防止することができるが、経皮吸収用薬物を含有する貼付剤では、薬物自体に皮膚刺激性があると解決不能な致命的問題となり、開発中止に至る場合が多い。

【0006】また、上記②の接着力に起因する皮膚カブレの場合には、特開平3-220120号公報に記載のように、特定の組成の粘着剤層を用いて皮膚接着力を調整することによって解決することが可能である。

【0007】さらに、上記③のような透湿性不足による皮膚カブレの発生の場合には、貼付剤や貼付剤自体の透湿性を向上させることによって、ある程度のムレの防止が可能である。この点については保坂らが提案するように、透湿度400g/m²・24hr付近を変曲点にして、それ以下の透湿度では皮膚刺激性が増大し、それ以上では皮膚刺激性が低減することが知られている(ポリマー材料フォーラム講演要旨、149頁、高分子学会、1992年12月)。

【0008】一方、経皮吸収用薬物を含有する貼付剤の場合には、上記皮膚カブレの改善と共に、透湿度と薬物の経皮吸収性(皮膚移行性)との関係も検討されている。その結果、多くの薬物は貼付剤の透湿度が高くなるにつれて経皮吸収性が低下する傾向にある。つまり、皮膚カブレの防止(透湿性の向上)と経皮吸収性向上とは相反するものであり、貼付剤の開発ではこの両者のバランスをとることが重要な解決課題となる。

【0009】木之下らは、このような皮膚カブレ防止と経皮吸収性とのバランスを検討した結果、経験的に製剤自体の透湿度を100～400g/m²・24hr程度とすることによって両者のバランスをとることができるとしている(「経皮吸収剤の製剤設計と製剤学的基礎知識」, 診療と新薬, 30(4), 166～175, 1993)。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明者らは上記経皮吸収性と透湿性との関係において、皮膚面に貼付した場合に発生する皮膚刺激性(カブレ)とのバランスのよい貼付剤や貼付剤を開発すべく検討を重ねた。

【0011】その結果、貼付剤や貼付剤を構成する粘着剤層の中に特定の空隙部を形成することによって、本発明の目的を達成することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0012】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は、支持体の片面に間接的もしくは直接的に粘着剤層を形成してなる貼付剤であって、粘着剤層には平面方向に連続する空隙が貼付剤の端縁にまで達するように形成されていると共に、該空隙形成部の厚みが30～200 μ mであるこ

とを特徴とする貼付剤を提供するものである。

【0013】特に、空隙を織布や不織布などの単繊維や繊維束などの空隙形成部材によって形成することが好ましい。しかも、貼付剤背面から実質的に透過する透湿量（JISL1099の繊維製品の透湿度試験方法A-1法に準ずる。以下、実質的な透湿量という）が、 $160\text{ g/m}^2 \cdot 24\text{ hr}$ 以下であり、また、貼付剤中への吸着水分量も含んだ見掛けの透湿量（JISL1099の繊維製品の透湿度試験方法A-2法に準ずる。以下、見掛けの透湿量という）が、 $150 \sim 400\text{ g/m}^2 \cdot 24\text{ hr}$ とすることが好ましい態様である。

【0014】さらに、本発明は、上記貼付剤における粘着剤層中に、経皮吸収用薬物を含有させた貼付製剤も提供するものである。好ましい経皮吸収用薬物としては、冠血管作用薬、ホルモン薬、鎮痛薬、気管支拡張薬、降圧薬から選ばれる一種が挙げられる。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明の貼付剤や貼付製剤に用いる支持体は、透湿性を付与して皮膚面のムレを防止すると共に、経皮吸収性のためには適度なバリア性も必要となる。具体的にはポリエステル、ナイロン、サラン、ポ

リエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、エチレン-アクリル酸エチル共重合体、ポリテトラフルオロエチレン、サーリン、金属箔などの単独フィルムまたはこれらの積層フィルムなどを用いることができる。これらの支持体のうち、フィルム強度や価格、厚みの均一性、品質の安定性などの点からはポリエステルフィルムを用いることが好ましい。

【0016】また、上記支持体のうち、ポリエステルなどの比較的透湿性のない材質であっても、フィルム厚を薄くすることによって適度な透湿性を付与することもできる。従って、本発明の支持体の厚みは $0.5 \sim 25\mu\text{m}$ 、好ましくは $1.0 \sim 12\mu\text{m}$ 程度の範囲にすることが望ましい。

【0017】例えば、比較性透湿性が低いと云われているポリエステルフィルムと、透湿性が極めて高いポリテトラフルオロエチレン多孔フィルム（PTFE、日東電工社製、商品名NTF-DDS）との透湿量を調べた結果を表1に示す。なお、透湿度は、JISL1099のA-1法に準じて行った。

【0018】

【表1】

	ポリエステルフィルムの厚み (μm)				PTFE 多孔フィルム
	2	3.8	6	12	
透湿量 ($\text{g/m}^2 \cdot 24\text{hrs}$)	252	162	93	45	>2000

【0019】上記表1の結果から明らかなように、ポリエステルフィルムは厚みが小さいほど透湿度は高くなるが、高透湿性である多孔フィルムと比べると、ポリエステルフィルムはどの厚さであっても低透湿性であると云える。

【0020】しかしながら、実際に使用に供される貼付剤や貼付製剤では上記支持体フィルムの片面に粘着剤層が形成されているので、透湿度はさらに低下する。そこで、一般的に医療用粘着剤として用いられているアクリル酸アルキルエステルを主成分単量体として重合して得

られるアクリル系の粘着剤を上記支持体フィルムの片面に積層し、その際の透湿量（JISL1099のA-1法に準じる）を調べた。結果を表2に示す。なお、粘着剤組成は後述する本発明の実施例1にて用いた2-エチルヘキシルアクリレート90重量部/メチルメタクリレート9.9重量部/グリシジルジメタクリレート0.1重量部を重合して得られる内部架橋されたアクリル系共重合体を用い、 $40\mu\text{m}$ 厚の粘着剤層を形成した。

【0021】

【表2】

	ポリエステルフィルムの厚み (μm)				PTFE 多孔フィルム
	2	3.8	6	12	
透湿量 ($\text{g/m}^2 \cdot 24\text{hrs}$)	142	116	90	46	590

【0022】上記表2および前記表1との比較から明らかなように、ポリエステルフィルムの厚みが $6\mu\text{m}$ を超えると、粘着剤層を積層しても積層前と比べて透湿量に

変化はないが、粘着剤層を支持体の片面に形成すると透湿量は全般的に低くなり、ポリエステルフィルムの場合には粘着剤層を積層すると、全ての厚みで 200 g/m

2・24hr以下の値となり、実質的には透湿性を有しないに等しくなる。一方、フィルムは厚くなるほど硬くなって貼付中の物理的刺激が強くなるので、フィルム厚は薄い方がよい。しかしながら、フィルム厚が薄くなるほどフィルムの機械的強度は低下すると共に、価格も高くなること、さらに、上記のように粘着剤層を積層すると実用上有益な透湿度の向上が望めないことを考慮すると、ポリエステルフィルムの場合には6 μ m以下、好ましくは2~4 μ m程度の厚みにすることが望ましい。

【0023】なお、本発明に用いる支持体は、フィルムの厚みが6 μ m以下のように薄くなると機械的強度が不足して製造中や使用中にフィルム破断を生じたり、自己支持性に乏しくなって貼付操作性に劣るようになるので、機械的強度や操作性を補うために、不織布や織布、編布などを裏打ち材として支持体の背面にバイダーなどを用いて積層することが好ましい。このときに積層する裏打ち材は前記透湿量を阻害しないような通気性を有する材質から選択することが好ましい。

【0024】本発明の貼付剤または貼付製剤において上記支持体の片面に形成される粘着剤層は、皮膚面へ接着性を有し、皮膚に対して無感作性である粘着剤であれば、従来から医療用粘着剤として用いられている粘着剤を使用することができる。具体的には、アクリル系やゴム系、シリコン系、ビニルエーテル系などの粘着剤が使用できる。これらの粘着剤のうち、皮膚面への優れた接着性の点から疎水性の粘着剤が好ましく、粘着物性の調整が比較的容易なものとして、アクリル系重合体からなる粘着剤、特にアクリル酸アルキルエステルもしくはメタクリル酸アルキルエステル（以下、(メタ)アクリル酸アルキルエステルという）を主成分単量体とし、他の共重合性単量体と共重合して得られる粘着剤を用いることが好ましい。

【0025】上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、具体的にはアルキル基がブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシルなどの炭素数4~13の直鎖アルキル基や分岐アルキル基などを有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルを用いることができ、これらは一種もしくは二種以上用いることができる。

【0026】なお、上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルは上記例示のものに限定されるものではなく、粘着特性を著しく低下させない範囲であれば、炭素数1~3の低級アルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルや炭素数14以上の高級アルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルを併用してもよい。

【0027】また、上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合することができる共重合性単量体としては、共重合反応に関与する不飽和二重結合を分子内に少なくとも一個有すると共に、カルボキシル基（例えば

(メタ)アクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸など）やヒドロキシル基（例えば(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルエステルなど）、スルホキシル基（例えばスチレンスルホン酸、アリルスルホン酸、(メタ)アクリル酸スルホプロピルエステル、(メタ)アクリロイルオキシナフタレンスルホン酸、アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸など）、アミノ基（例えば(メタ)アクリル酸アミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸ジメチルアミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸tert-ブチルアミノエチルエステルなど）、アミド基（例えば(メタ)アクリルアミド、ジメチル(メタ)アクリルアミド、N-ブチルアクリルアミド、N-メチロール(メタ)アクリルアミド、N-メチロールプロパン(メタ)アクリルアミドなど）、アルコキシル基（例えば(メタ)アクリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシジエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシポリエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシポリエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸テトラヒドロフルフリルエステルなど）などの官能基を側鎖に有する単量体を用いることができる。これら以外に共重合できる単量体としては、例えば(メタ)アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、N-ビニル-2-ピロリドン、メチルビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピペリドン、ビニルピリミジン、ビニルペラジン、ビニルピラジン、ビニルピロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルモルホリンなどを用いることができる。

【0028】これらの共重合性単量体は一種もしくは二種以上共重合することができるが、粘着特性としての接着性や凝集性、粘着剤層中に含有する経皮吸収用薬物の放出性、粘着剤層を架橋処理する際の反応性などの点から、カルボキシル基含有単量体やヒドロキシル基含有単量体の少なくとも一種を必須成分とし、必要に応じて上記に例示の他の単量体を共重合することが特に好ましいものである。上記共重合性単量体の共重合量は目的に応じて全単量体中、50重量%以下、好ましくは2~40重量%の範囲となるように任意に設定することができる。

【0029】本発明の貼付剤または貼付製剤における粘着剤層には、粘着力を調整することによって皮膚面からの剥離時に生じる角質損傷を防止して皮膚刺激性を低減したり、経皮吸収用薬物を含有する貼付製剤における薬物の拡散移動性（または薬物放出性）や薬物溶解性などを向上させる目的で、常温で液状の各種助剤を粘着剤層中に0~70重量%、好ましくは20~60重量%の範囲で含有させることができる。

【0030】このような助剤としては、例えば $C_6 \sim C_{22}$ のヘキシル酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ベヘニン酸、ナタネ硬化油などの脂肪酸類、これらの脂肪酸と $C_1 \sim C_4$ のメチルアルコール、エチルアルコール、 n -プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、 n -ブチルアルコール、イソブチルアルコールなどのアルコールから得られる脂肪酸エステル類、上記脂肪酸から得られるモノグリセライド類、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコールなどのグリコール類、オリブ油、ヒマシ油、スクワレン、ラノリンなどの油脂類、エチルアルコール、1, 3-ブタンジオール、ジメチルデシルスルホキシド、メチルオクチルスルホキシド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ドデシルピロリドン、イソソルビトールなどの有機溶剤、液状界面活性剤、流動パラフィンなどの炭化水素類などが挙げられる。

【0031】また、本発明の貼付剤や貼付製剤を構成する上記粘着剤層には平面方向に連続する空隙が約30～200 μ m、好ましくは50～200 μ mの厚みで貼付剤の端縁にまで達するように形成されている。このように粘着剤層内に空隙部が形成されているので、空隙部を有さない密な粘着剤層が形成されているものに比べて粘着剤層の凝集性に劣るので、皮膚面からの剥離時に凝集破壊する恐れがある。従って、粘着剤層の機械的強度を向上させるために、架橋処理を施すことが好ましい。架橋方法としては紫外線照射や電子線照射などの放射線照射による物理的架橋や、ポリイソシアネート化合物や有機過酸化化合物、有機金属塩、金属アルコラート、金属キレート化合物、多官能性化合物（多官能性外部架橋剤やジアクリレートやジメタクリレートなどの多官能性内部架橋剤）などの架橋剤を用いた化学的架橋処理などが挙げられる。これらの架橋処理のうち、架橋反応性や架橋度合の調整のしやすさ、取り扱い性の点から、三官能性イソシアネート、チタンまたはアルミニウムからなる金属アルコラート、あるいは金属キレート化合物を用いた外部架橋処理や、多官能性単量体を共重合した内部架橋処理が好ましい。これらの架橋剤は、塗工、乾燥するまでは溶液の増粘現象を起こさず、極めて作業性に優れたものであり、配合量は粘着剤層の固形分100重量部に対して0.01～1.0重量部程度である。

【0032】本発明における上記空隙は気泡のような単なる空間であってもよいが、貼付剤の端縁にまで連続的に確実に達するようにするためには、空隙形成部材を粘着剤層中に介在させることが好ましい。空隙形成部材としては、具体的には不活性粒子やガラスビーズ、フィラー、織布、不織布、編布などを用いることができる。好ましい空隙形成部材としては、単繊維や繊維束から形成

される織布、不織布、編布などの布帛を用いる。これらは坪量（目付け量）を調整することによって空隙の大きさを容易に調整することが可能であり、また、空隙形成部の厚みの調整も容易である。これらのうち、空隙形成部材として織布を用いた場合には、目の粗さが比較的粗なメッシュ状のものが好ましく、あみ目間隔は0.05～1mm程度とする。1mmを超える粗さの織布では織布内に粘着剤が密に埋入してしまっていて、空隙部分が減少するので好ましくない。また、材質としては、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、レーヨン、木綿などの入手が容易で比較的安価な材料が好ましい。

【0033】上記空隙形成部を粘着剤層中に形成することによって、この空隙形成部に貼付部位の皮膚面から分泌される水分を一部貯留蓄積することができる。そして、本発明における見掛けの透湿性を向上させることができる。その結果、皮膚面に本発明の貼付剤や貼付製剤を貼付使用した際の皮膚カブレを抑制することができるのである。つまり、該空隙形成部は貼付剤や貼付製剤の端縁にまで達しているので、貼付剤や貼付製剤全体の透湿性には支持体表面を利用した透湿性だけでなく、粘着剤層の側面を利用した透湿性も寄与するのである。

【0034】従って、本発明の貼付剤や貼付製剤では、貼付剤や貼付製剤の背面からの実質的な透湿量（JIS L1099の繊維製品の透湿度試験方法A-1法に準ずる）を、160g/m²・24hr以下、好ましくは60～160g/m²・24hrとすることが望ましい。また、貼付剤や貼付製剤中への吸着水分量も含んだ見掛けの透湿量（JIS L1099の繊維製品の透湿度試験方法A-2法に準ずる）を、150～400g/m²・24hr、好ましくは200～400g/m²・24hrの範囲に調整することが望ましい。実質的な透湿量が160g/m²・24hrを超えると、薬物の経皮吸収量の低下を招きやすい。また、見掛けの透湿量が150g/m²・24hrに満たない場合には、皮膚刺激の改善に対してあまり効果を発揮せず、400g/m²・24hrを超えると貼付剤や貼付製剤の物理的安定性や経皮吸収性に悪影響を与える恐れがある。従って、最良の態様としては、上記実質的な透湿量および見掛けの透湿量を満足する貼付剤または貼付製剤である。

【0035】一方、本発明の技術に類似する技術としては、粘着剤層を発泡させた発泡粘着剤を用いる方法や、吸水性ポリマー粒子を粘着剤層中に分散させる方法などがある。しかしながら、前者の方法では粘着剤層を均一に精度よく発泡させることが非常に難しく、製造ロット毎に粘着特性が一定しないという問題がある。また、後者のように吸水性ポリマー粒子を含有させる方法では、高温多湿な時期には貼付部位での発汗量が多くなり、その汗を吸水性ポリマー粒子が吸収して膨潤度合が大きくなり、粘着特性を低下させると共に、粘着剤層自体も膨潤粒子によって体積増大して変形して反り返り現象が起

こり、接着面積の低下による皮膚接着性の低下を招くようになる。ところが、本発明では空隙形成部材を用いることによって、支持体、粘着剤層および空隙形成部材をそれぞれ精度良く形成し、これを積層することによって均一な貼付剤および貼付製剤を製造することができる。また、汗などの水分は空隙形成部材に一旦吸着、貯留され、支持体背面からだけでなく空隙形成部材の端縁部から徐々に放散されるので接着力の低下を招きにくい。

【0036】また、本発明において粘着剤層に形成される上記空隙形成部材は、粘着剤層の支持体に接する側に積層すると、粘着剤層と支持体との投錨性に乏しくなる可能性があるため、好ましくは粘着剤層中に設けることが好ましい。つまり、支持体、粘着剤層A、空隙形成部材、粘着剤層Bの順で積層する。粘着剤層Aと粘着剤層Bは同種の粘着剤であっても、異種の粘着剤であってもよい。また、粘着剤層Aは皮膚面に接しないので粘着剤層である必要はなく、所謂公知の接着剤であってもよい。このように接着剤を用いる場合には、接着剤は支持体と空隙形成部材とを接着すればよいので、接着剤層の厚みは数 μm 程度でよい。しかしながら、粘着剤層Aが所謂粘着剤によって形成される場合には、粘着剤が空隙形成部材中に適度に埋入してアンカー効果によって接合するようになるので、粘着剤層Aとしての厚みは10～50 μm 程度必要となる。10 μm に満たない場合には、支持体と空隙形成部材との接合が充分でなく投錨破壊を起こすことがある。また、50 μm 以上の厚みでは投錨効果を充分に発揮するが、50 μm 以下の場合との効果上の差異はほとんど見られない。

【0037】上記のように、本発明における粘着剤層は空隙形成部材などをその層中に積層、形成しているので、粘着剤層中に形成される空隙は加圧変形する。従って、得られる貼付剤や貼付製剤の全面（全域）の厚みは、厳密には一定ではないが、本発明における好ましい透湿度を付与するためには、前記したように約30～200 μm 、好ましくは50～200 μm 程度の空隙形成部の厚みが必要であるので、積層前の空隙形成部の厚みとしては、約60～250 μm が必要となる。

【0038】また、本発明における粘着剤層の厚みとしては、皮膚面に対する充分な接着性を維持するためには、空隙形成部の下に位置する粘着剤層（皮膚面側の粘着剤層）の厚みを20～100 μm 、好ましくは40～80 μm 程度とする。20 μm に満たない場合には、粘着剤層中の空隙形成部材の形状が粘着剤の皮膚接着面側の表面の平滑性に影響して、充分な皮膚接着性を発揮しないことがある。また、100 μm を超えると、皮膚接着力が大きくなりすぎて貼付後の剥離時に皮膚刺激を与えることがある。

【0039】本発明の貼付製剤は上記構成からなる貼付剤の粘着剤層、特に皮膚面側に位置する粘着剤層中に経皮吸収用薬物を含有してなるものである。本発明におい

て用いることができる経皮吸収用薬物としては、経皮吸収用途に用いることができれば特に制限はなく、その治療目的に応じて任意に選択することができる。例えばコルチコステロイド類、鎮痛消炎剤、催眠鎮静剤、精神安定剤、抗高血圧剤、降圧利尿剤、抗生物質、麻酔剤、抗菌剤、抗真菌剤、ビタミン剤、冠血管拡張剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、性ホルモン剤、抗鬱剤、脳循環改善剤、制吐剤、抗腫瘍剤、生体医薬などの種類の薬物であって、皮膚面上に滞留するものではなく、皮下もしくは血中にまで浸透して局所作用もしくは全身作用を発揮する経皮吸収可能な薬物が使用できる。これらの薬物は必要に応じて二種以上併用することもできる。また、上記粘着剤層への均一な分散性や経皮吸収性の点から、これらの薬物のうち脂溶性薬物（溶解量0.4g以下/水100ml・常温）を用いることが好ましい。また、上記経皮吸収用薬物のうち、特に経皮投与に適した薬物としては、イソソルビドジニトレートやニトログリセリンなどの冠血管作用薬、エストラジオールやエストロン、それらのエステル、ステロイド類などのホルモン薬、ブプレノルフィンやモルフィン類、ケトプロフェンなどの鎮痛薬、サルブタモールやソロブテールなどの気管支拡張薬、クロニジンやベンドロフルメチアジドなどの降圧薬が挙げられる。

【0040】これらの経皮吸収用薬物の含有量は、薬物種や投与目的に応じて適宜設定することができるが、通常、全粘着剤中に1～40重量%、好ましくは2～30重量%程度の範囲で含有させる。含有量が1重量%に満たない場合は、治療や予防に有効な量の放出が期待できない場合があり、また、40重量%を超えると増量による効果の増大が期待できないので経済的にも不利であるばかりか、皮膚に対する接着性にも劣る傾向を示す。なお、本発明においては上記薬物は粘着剤中に全部が溶解している必要はなく、粘着剤への溶解度以上の薬物を含有させて未溶解状態の薬物が含有されていてもよいものである。この場合、未溶解状態の薬物は貼付製剤中で含有量にバラツキがないように均質分散している必要がある。

【0041】但し、長期間に及ぶ持続放出性の付与や単位面積当たりの含有量を増加させての放出量の増大、皮膚刺激性の軽減のための製剤の小型化などの観点からは、上記重量範囲にかかわらず含有させてもよいことは言うまでもない。

【0042】

【発明の効果】本発明の貼付剤および貼付製剤は以上のような構成からなるものであって、粘着剤層中に空隙形成部を特定の状態で形成することによって優れた透湿度を有するものであって、見掛けの透湿度を比較的高く保つと共に、実質的な透湿度を比較的低く抑えてマセレーションの原因となる皮膚刺激を抑えることができるという効果を発揮する。しかも、実質的な透湿度を抑えてい

るので、経皮吸収用薬物を含有させた貼付製剤の場合には、優れた経皮吸収性を発揮するという効果も有するものである。

【0043】

【実施例】以下に本発明の実施例を示し、さらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲内で種々の応用が可能である。なお、以下の文中で部とあるのは全て重量部を意味するものである。

【0044】＜実施例1＞不活性ガス雰囲気下でアクリル酸2-エチルヘキシルエステル90部と、メタクリル酸メチルエステル9.9部と、グリシジルメタクリレート0.1部とを酢酸エチル中で共重合させてアクリル系共重合体の溶液を調製した。

【0045】得られたアクリル系共重合体溶液の固形分80部に対して、イソソルビドジニトレート20部を混合し、酢酸エチルを添加して粘度調整を行ったのち、75 μ m厚のポリエステル製セパレータおよび3.8 μ m厚のポリエステルフィルム上に、乾燥後の厚みが60 μ mおよび30 μ mとなるように塗工、乾燥して、経皮吸収用薬物を含有する粘着剤層をそれぞれ作製した。

【0046】次に、この2つの粘着剤層の間にポリエステル製不織布（日本バイリーン社製、坪量20g/m²、厚み約60 μ m）を介在させた状態で積層し、鏡面ステンスロールのラミネータで圧着して、本発明の貼付製剤を得た。

【0047】＜実施例2＞実施例1において、3.8 μ m厚のポリエステルフィルムの代わりに、6 μ m厚のポリエステルフィルムを用い、この上に塗工するイソソルビドジニトレート含有の粘着剤層の厚みを50 μ mとし、さらに、介在させるポリエステル製不織布の代わりにナイロン不織布（旭化成社製、商品名ELTAS N3030、厚み約200 μ m）を用いた以外は、実施例1と同様にして本発明の貼付製剤を得た。

【0048】＜実施例3＞実施例1にて得たアクリル系共重合体溶液の固形分97.5部に対して、エストラジオール2.5部を混合し、テトラヒドロフランを添加して粘度調整を行ったのち、実施例1と同様にして経皮吸収用薬物を含有する粘着剤層をそれぞれ作製した。

【0049】次に、この2つの粘着剤層の間にガーゼ（川本織帯社製、商品名ケーパイン、厚み約200 μ m）を介在させた状態で積層し、鏡面ステンスロールのラミネータで圧着して、本発明の貼付製剤を得た。

【0050】＜実施例4＞実施例3において、ポリエステル製セパレータ上に塗工するエストラジオール含有粘着剤層の厚みを40 μ mとし、粘着剤層中に介在させるガーゼの代わりに、実施例1にて用いたポリエステル製不織布（日本バイリーン社製、坪量20g/m²、厚み約60 μ m）を用いた以外は、実施例3と同様にして本発明の貼付製剤を得た。

【0051】＜実施例5＞不活性ガス雰囲気下でアクリル酸2-エチルヘキシルエステル75部と、N-メチルピロリドン22部と、アクリル酸3部とを酢酸エチル中で共重合させてアクリル系共重合体の溶液を調製した。

【0052】2 μ m厚のポリエステルフィルムと12g/m²のポリエステル製不織布からなる積層フィルムの不織布側に、上記にて得られたアクリル系共重合体溶液を乾燥後の厚みが不織布層込み（粘着剤層は不織布層に含浸している。）で60 μ mとなるように塗工、乾燥して支持体の片面に粘着剤層を形成した。

【0053】次に、上記アクリル系共重合体溶液の固形分44.25部に対して、ミリスチン酸イソプロピル55部、エストラジオール3.25部、ポリビニルピロリドン（G. A. F. 社製、K-90）2部をテトラヒドロフランに溶解して加え、さらに、ポリイソシアネート（日本ポリウレタン社製、コロネートHL）を共重合体の固形分に対して0.4%加えて、酢酸エチルで粘度調整を行ったのち、75 μ m厚のポリエステル製セパレータ上に、乾燥後の厚みが60 μ mとなるように塗工、乾燥して、経皮吸収用薬物を含有する粘着剤層を作製した。

【0054】次いで、前記支持体上に形成した粘着剤層と上記セパレータ上に形成した経皮吸収用薬物を含有する粘着剤層との間にナイロン製不織布（旭化成社製、商品名ELTAS N3030）を介在させた状態で積層し、実施例2と同様にして本発明の貼付製剤を得た。なお、得られた貼付製剤は、作製後直ちに60℃の温度下で48時間加熱処理を行い使用した。

【0055】＜比較例1＞実施例1において、ポリエステル製不織布（日本バイリーン社製、坪量20g/m²、厚み約60 μ m）を介在させず、3.8 μ m厚のポリエステルフィルム上に、イソソルビドジニトレートを含有する粘着剤層（60 μ m）を積層して貼付製剤を作製した。

【0056】＜比較例2＞実施例1において、ポリエステル製不織布（日本バイリーン社製、坪量8g/m²、厚み約30 μ m）を介在させた以外は、実施例1と同様にして貼付製剤を作製した。

【0057】＜比較例3＞実施例4において、ナイロン不織布（旭化成社製、商品名ELTAS N1130、厚み約300 μ m）を介在させた以外は、実施例4と同様にして貼付製剤を作製した。

【0058】上記各実施例および比較例について以下の特性を調べて、その結果を表3に示した。

【0059】＜空隙形成部の厚み＞各実施例および比較例にて得られた貼付製剤を厚み方向に切断し、その断面を光学顕微鏡にて観察して、空隙形成部の厚みを測定した。

【0060】＜実質的な透湿量＞JIS規格の繊維製品の透湿度試験方法（L1099）のA-1法に準じて測

定した。なお、試験サンプルは粘着剤層の露出面を吸湿剤側に向けて載置した。

【0061】＜見掛けの透湿量＞JIS規格の繊維製品の透湿度試験方法(L1099)のA-2法に準じて測定した。なお、試験サンプルは粘着剤層の露出面を吸湿剤側に向けて載置した。測定終了後、試験サンプルを回収して粘着剤層表面の水滴を注意深く拭き取り重量を測定した。そして、測定前後の試験サンプルの重量の変化を求め、この重量増加量を上記実質的な透湿量に加算して見掛けの透湿量とした。

【0062】＜薬物の経皮吸収性(皮膚移行量)＞各実施例および比較例にて得られた貼付製剤を25cm²の大きさに裁断し、予め除毛したウサギの背部に貼付し

—	: 反応なし	評点	0
±	: 軽い紅斑		0.5
+	: 紅斑		1.0
++	: 紅斑と浮腫		2.0
+++	: 紅斑と浮腫と丘疹(または水疱)		3.0
++++	: 大水疱		4.0

た。貼付時間はイソソルビドジニレート含有製剤の場合には24時間、エストラジオール含有製剤の場合には48時間とした。そして、貼付前後の含有薬物量を高速液体クロマトグラフィーにて定量して、その差を皮膚移行量として経皮吸収性を評価した。

【0063】＜皮膚刺激性＞各実施例および比較例にて得られた貼付製剤を5cm²の大きさに裁断し、これをボランティア5名の胸部に貼付した。24時間貼付したのち、各貼付製剤を剥離し、剥離後1時間経過した後の貼付部位(皮膚)の皮膚刺激の程度を以下の判定基準(パッチテスト研究会基準)にて判定し、その平均評点を求めた。

【0064】

【0065】

【表3】

		空隙形成部 (μm)	実質的透湿量 ($\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hr}$)	見掛け透湿量 ($\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hr}$)	皮膚移行量 $n=3$ (mg)	皮膚刺激 $n=5$
実 施 例	1	20~50	188	250	21.6	0.1
	2	50~160	70	320	18.9	0.1
	3	30~180	92	386	0.26	0.1
	4	30~50	85	210	0.31	0.1
	5	50~120	150	360	0.52	0.1
比 較 例	1	なし	110	120	23.8	0.6
	2	注1)	96	135	21.2	0.5
	3	180~270	120	580	0.11	0.1

注1): 気泡状の空隙は観察されたが、連続層ではなかった。